Aus der Abteilung Innere Medizin III
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. K. Kochsiek
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

DAS AKUTE NIERENVERSAGEN NACH HÄMOGLOBIN–INFUSION MIT UND OHNE ERYTHROZYTENSTROMATA.

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard–Karls–Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

TIBOR SEDLACZEK
aus Stuttgart

1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536516_0030

Aus der Abteilung Innere Medizin III
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. K. Kochsiek
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

DAS AKUTE NIERENVERSAGEN NACH HÄMOGLOBIN–INFUSION MIT UND OHNE ERYTHROZYTENSTROMATA.

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard–Karls–Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

TIBOR SEDLACZEK
aus Stuttgart

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. H.– E. Hoffmeister
1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. H.– Chr. Burck
(Professor Dr. K. Kochsiek)
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. K. Hayduk

Gedruckt bei Hans – Joachim Köhler , Tübingen , Neue Straße 11

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG 1

II. METHODIK 4

III. ERGEBNISSE

1. Morphologische Befunde 9

1.1. Makrobefund 9
1.2. Mikrobefund 10

2. Funktionelle Veränderungen 15

2.1. Letalität 15
2.2. Nierengewichte 15
2.3. Serumanalysen 19
2.4. Sauerstoffverbrauch der Nierenschnitte 19

IV. DISKUSSION 23

V. ZUSAMMENFASSUNG 34

VI. LITERATURVERZEICHNIS 35

I. EINLEITUNG

Die Möglichkeit , daß Nierenfunktionsstörungen u.a. durch Hämolyse bedingt sein könnten, wurde erstmals von YORKE et al. 1911 angedeutet. Sie waren der Meinung, daß hämolytische Erkrankungen, akute Niereninsuffizienz und Hämoglobinzylinder in den Harnkanälchen miteinander in Zusammenhang stünden. Nachdem BAKER und DODDS (1925) die Frage der Harnkanälchenobstruktion durch Hämoglobinzylinder aufgeworfen und DEGOWIN et al.(1937) über Niereninsuffizienzen nach Bluttransfusionen berichtet hatten, wurde dieser Fragestellung im klinischen Bereich mehr Beachtung geschenkt. Danach wurde u.a. von LUCKE (1946), MALLORY (1947), LALICH (1947), CONN (1954), HEINZE (1967), BUCHBORN und EDEL (1968), BUCHBORN (1973) ausführlich hierüber berichtet.

Zusammengefaßt ergeben diese Berichte, daß bei dem zirkulatorisch oder nephrotoxisch ausgelösten akuten Nierenversagen meistens mehrere additiv wirkende Ätiologien und möglicherweise auch mehr als ein pathogenetischer Faktor beteiligt sind (BUCHBORN und EDEL 1968). So muß dem Hämoglobin in dem speziellen Fall des hämolytisch ausgelösten akuten Nierenversagens große Wichtigkeit zukommen. Es kann hierbei als gesichert angesehen werden, daß der Schock zur Nierenschädigung führt (BURCK u. AUGST 1971). Somit werden die verschiedenen zur Diskussion stehenden ätiologischen Faktoren über die Schockauslösung bzw. Schockintensivierung wirksam. Beim Menschen im Schock fehlen zwar quantitative Angaben über die Nierendurchblutung, es konnte jedoch im Tierversuch je nach Schwere des experimentellen

Schocks eine bis auf 7% der Norm reduzierte Nierendurchblutung gefunden werden. Da diese renale Vasoconstriction Bestandteil einer allgemeinen, sympathisch-adrenergisch bewirkten Kreislaufzentralisation im Dienste der Blutdruck- und Volumenhomöostase ist, ist anzunehmen, daß die Verhältnisse auf den Menschen übertragbar sind.

Fehltransfusionen mit intravasaler Hämolyse sind zwar seltener geworden, jedoch wird zum einen immer wieder über derartige Fälle berichtet (HEIMSOTH et al. 1973) und zum anderen ist die sicher hohe Dunkelziffer nur schwer abzuschätzen, da in der Bundesrepublik im Gegensatz zur DDR keine Meldepflicht für Fehltransfusionen besteht. So wurden bei einer überregionalen Blutbank unter 100 000 Konserven von 1958 - 1961 bei 21 Transfusionen schwere Hämolysen registriert von denen zwei tödlich verliefen waren (HAUSSMANN, LINDNER, RICHTER 1963). 1969 waren es bei etwa gleicher Konservenzahl 15 und 1970 immerhin noch 3 Fälle (HAUSSMANN, FÜRST, KASULKE 1971). Diese Problematik gewinnt dadurch an Bedeutung, daß die Fortschritte in der Intensivmedizin und die immer umfangreicheren Operationen, insbesondere auch solche mit extrakorporalem Kreislauf, immer häufiger und teilweise in ungewöhnlich großen Mengen Bluttransfusionen erforderlich machen.

Um bei hämolytischen Transfusionszwischenfällen bessere Therapieerfolge erreichen zu können, ist eine weitergehende Kenntnis des Pathomechanismus dieser Nierenschädigung notwendig. Nachdem die von BAKER und DODDS (1925) vertretene Vorstellung der Harnkanälchenobstruktion durch Hämoglobinzylinder als überholt angesehen

werden konnte, spitzte sich der Theorienstreit auf die Frage zu, ob Hämoglobin per se nephrotoxisch sei (BATOLO, CALAPSO, INFERRA 1964 und BAKER und DAVES 1964) oder ob Hämoglobin an einem Pathomechanismus beteiligt sei, der über einen Blutdruckabfall zum Schock und damit zum typischen akuten Nierenversagen als Folge renaler Minderdurchblutung führt (REUBI 1960, GESSLER 1962, SARRE und GESSLER 1963). BURCK und AUGST (1971), sowie BURCK (1972) hatten nachgewiesen, daß es sich bei dem akuten Nierenversagen nach Hämolyse um die Folge eines Schockzustandes handelt. Offen war geblieben, auf welche pathogenetische Weise es zu diesem Schock kommt.

Schon 1948 wurde von BADENOCH und DARMADY und später wieder durch RABINER et al. (1967) vermutet, daß möglicherweise die Erythrozytenstromata und nicht das freie Hämoglobin für den bei Hämolyse beobachteten Schock verantwortlich zu machen sei. Diese Frage ist deswegen bedeutsam, weil die möglicherweise schädlichen Stromata aus hämolysierten Blutkonserven entfernt werden können und damit eine sauerstofftransportierende Infusionslösung zur Verfügung stünde, die unabhängig von der Gefahr der Blutgruppeninkompatibilität und dem Hepatitisrisiko appliziert werden könnte. Im Gegensatz zu HAMILTON et al. (1947) wurden erfolgversprechende Ansätze hierfür vom RABINER et al. (1967), von RELIHAN und LITWIN (1972) sowie von UNSELD (1973) berichtet.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mit Tierversuchen weiter zu klären, ob das akute Nierenversagen bei Hämolyse durch die Erythrozytenstromata ausgelöst wird. Hierzu wurde der Effekt einer stromafreien (BONHARD 1971 nach RABINER et al. 1967) mit einer stromahaltigen Hämoglobinlösung verglichen.

II. METHODIK

Insgesamt wurden 62 männliche Kaninchen mit einem Gewicht von 3-5 kg untersucht.

Im einzelnen liefen die Versuche folgendermaßen ab:

Die Tiere wurden zu folgenden Gruppen zusammengefaßt:

1. 7 unbehandelte Kontrolltiere
2. 8 scheininfundierte Kontrollen
3. 15 Tiere mit stromafreier Hämoglobinlösung
4. 14 Tiere mit stromahaltiger Hämoglobinlösung
5. 11 Tiere mit je 1 stromafreier Hämoglobinlösung an 5 Tagen
6. 7 Tiere mit je 1 Scheininfusion an 5 Tagen

Das stromahaltige Hämoglobin entstammte verfallenen menschlichen Konserven verschiedener Blutgruppen. Dreimal wurden die Erythrozyten mit der 5-fachen Menge Kochsalzlösung gewaschen, gepoolt und kältehämolysiert. Nach der photometrischen Hämoglobin-Konzentrationsbestimmung wurde durch Verdünnen mit 0,9%iger NaCl-Lösung jeweils frisch eine 6%ige Hämoglobinlösung hergestellt (BURCK und AUGST 1971; AUGST 1972).

8 Tieren wurde zur Kontrolle ein äquivalentes Volumen 0,9%iger NaCl-Lösung verabreicht.

11 Tieren wurde an fünf aufeinanderfolgenden Tagen stromafreies Hämoglobin in einer Dosierung von 1,2g/kg Körpergewicht, die bei einmaliger Infusion keine Veränderungen bewirkt (LALICH 1948, BATOLO et al. 1964; BURCK und AUGST 1971) und weiteren 7 Tieren unter denselben Bedingungen das äquivalente Volumen einer 0,9%igen NaCl-Lösung infundiert.

Die stromafreie Hämoglobinlösung wurde von der Fa. Biotest zur Verfügung gestellt, war nach BONHARD (1971) nach RABINER et al. (1967) hergestellt worden und hatte folgende Zusammensetzung:

Gesamthämoglobin 59,2 - 61,6 g/l; rel.% Met - Hb 0,6 - 1,6; Natrium 63 - 65 mval/l; Kalium 1,8 - 1,9 mval/l; Chlorid ca. 30 mval/l; Bicarbonat 30 mval/l; Glucose 29 g/l; pH 7,4 in einer Dosierung von 1,8 g/kg Körpergewicht, was einer Menge von 90 - 120 ml entsprach. Diese Menge wurde in 20 - 30 min. langsam infundiert.

Die Kaninchen waren in Einzelkäfigen untergebracht und hatten dort pelletiertes Trockenfutter und Wasser ad libitum zur Verfügung. Alle Infusionen wurden in Narkose in die Ohrvene verabreicht, nachdem zuvor aus demselben Gefäß Blut für Serumuntersuchungen frei abgetropft war. Nach der Infusion verblieben die Tiere 3 Tage bei Futter und Wasser im Einzelkäfig.

Als Narkotikum wurde mässig kurz wirkendes 5%iges Pentobarbital (Nembutal Fa. Abbott) in einer Dosierung von 20 mg/kg Körpergewicht gegeben.

Am 3. Versuchstag wurden die Tiere durch Nackenschlag getötet und aus den Carotiden entblutet, wobei Blut zu Analysenzwecken in einem Zentrifugenröhrchen aufgefangen wurde. Die sofort entnommenen und dekapsulierten Nieren wurden gewogen, ein repräsentatives Stück jeder Niere zur histologischen Aufarbeitung in 10%igem Formalin fixiert und der Sauerstoffverbrauch von Rinde und Außenzone getrennt mit Hilfe eines Warburg-Apparates (Fa. Braun) gemessen. Der Sauerstoffverbrauch wurde folgendermaßen bestimmt:
3 - 5 mm dicke Horizontalscheiben wurden in auf pH 7,4

eingestellte Krebs III Lösung gegeben (KREBS 1950). Nach der Trennung von Rinde und Mark durch Scherenschläge wurden Schnitte frei Hand (BURCK 1960 - 1963; DEUTSCH 1936) angefertigt (Abb. 1)

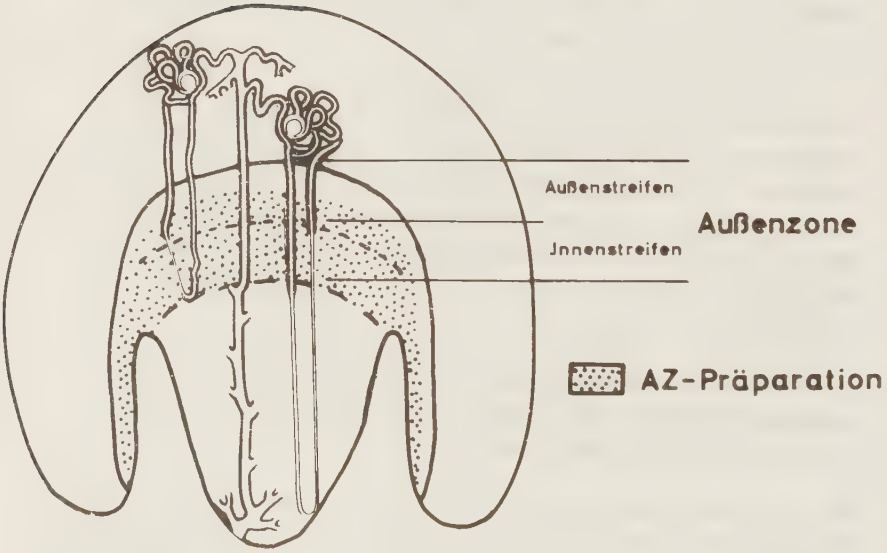


Abb. 1 Schema der Nierenschnittpräparation

An den auf Filterpapier aufgebrachten Markschnitten wurden die weißen Papillen am Innenstreifen abpräpariert. Von diesen Schnitten wurden jeweils 3 - 4 gemeinsam, nach Rinde und Außenzone getrennt, bei Zimmertemperatur auf 1 mg genau gewogen, (Gewicht zwischen 60 und 120 mg), und in die Reaktionsgefäße eingebracht. Die Reaktionsgefäße für die Außenzone enthielten 3,2 ml einer Krebs-III-Lösung. Die eine Hälfte der Gefäße hatte eine Na-Konzentration von 150 mval/l, die andere eine Na-Konzentration von 350 mval/l (BURCK und PETRUCH 1960). (3ml Krebs-III-Lösung + 0,2 ml 19,58%ige NaCl-Lösung).

Die Rindenschnitte wurden alle in 3,2 ml einer Krebs-III-Lösung mit einer Na-Konzentration von 150 mval/l gegeben. Wir sahen davon ab, die Rindenschnitte ebenfalls aufzuteilen, da schon von BURCK und PETRUCH (1966) beschrieben wurde, daß eine Atmungsabhängigkeit von der Na-Konzentration bei der Rinde nicht besteht. Im Zentralgefäß befanden sich mit 0,2 ml 10%iger KOH getränkte Filterpapiergirlanden zur Eliminierung des anfallendes CO_2. Der Warburg-Apparat arbeitete mit einer Wasserbadtemperatur von 37,5°C, einer Schüttelfrequenz von 100/min. und einer Schüttelamplitude von 3 cm. Vom Tode des Kaninchens bis zum Beginn des Schüttelns vergingen durchschnittlich 24 min. (nie mehr als 29 min.). Im Anschluß daran wurden die Reaktionsgefäße 2 min. mit O_2 durchströmt. 10 min. später wurde die erste und von da ab im 10-minütigem Abstand während einer Stunde die weiteren Ablesungen vorgenommen.

Die Nierenstücke und ein repräsentativer Teil der Leber wurden zur histologischen Auswertung in Paraffin maschinell eingebettet, geschnitten und nach Masson-Goldner

gefärbt. Zur Dokumentation von Art und Ausmass der Nierenveränderungen wurde ähnlich wie in der Arbeit von BURCK und AUGST (1971) je 2 Schnitte der beiden Nieren semiquantitativ ausgewertet, wobei die Schweregrade folgendermaßen eingeteilt wurden:

- \- : keine Veränderungen
- (+) : Veränderungen in 1-2 Nephren pro Schnitt vorhanden
- \+ : regelmäßiges, aber spärliches Vorkommen der Veränderungen
- ++ : Veränderungen regelmäßig mit mittlerer Häufigkeitsverteilung, arealweise begrenzt
- +++ : Veränderungen in starker Intensität überall im Schnitt, was bei Nekrosen mit totaler Rinden- oder Außenzonennekrose gleichzusetzen ist.

In den zu Beginn und am Ende der Versuche gewonnenen Seren der Kaninchen wurde Kreatinin, Harnstoff, Kalium, Natrium und Gesamteiweiß durch einen 6-Straßen-Analysator (SMA 6/60 Fa. Technicon) bestimmt.

Die Nierengewichte wurden absolut registriert. Ferner aus dem Gewicht beider Nieren und dem Körpergewicht des Tieres ein Quotient Nierengewicht/ kg Körpergewicht gebildet.

III. ERGEBNISSE

1. Morphologische Befunde

1.1. Die Nieren der Hämoglobin-behandelten Tiere fielen bei der Entnahme am 3. Versuchstag bereits makroskopisch durch eine Vergrößerung, blaße Oberfläche und starken Flüssigkeitsgehalt auf. Sie ließen sich leicht dekapsulieren. Auf der Schnittfläche kontrastierte die blasse Rinde zur burgunderroten Farbe des Marks; die Rinden-Mark-Grenze war verwaschen. Teilweise erschienen Rinde und Papille leicht rostbraun gefärbt (Abb. 2).

Abb. 2: Makroskopischer Nierenbefund nach Infusion von 1,8 g Hämoglobin/kg Körpergewicht.

1,2. Mikrobefund

Mikroskopisch sah man sowohl bei der Gruppe mit der stromafreien, als auch bei der mit der stromahaltigen Lösung die typischen Veränderungen des akuten Nierenversagens (ZOLLINGER 1952 u. BOHLE 1965): weite Tubuluslichtungen im Rinde und Außenzone, Chromoproteidzylinder im Rinde, Außenzone und Papille, ausgedehnte hypoxische Vakuolen in allen Nephronabschnitten, sowie Tubulusnekrose, die bis zum Vollbild der totalen Nierenrindennekrose reichen (Abb. 3 - 8, S. 11-13).

Aus Tabelle 1 (siehe S. 14) geht hervor, daß sich bei der semiquantitativen Auswertung zwischen den beiden Gruppen keine nennenswerten Unterschiede bezüglich Ausdehnung und Intensität der Veränderungen ergaben. Die für das akute Nierenversagen des Menschen typischen weiten Tubuluslichtungen konnten nur bei 5 Tieren nach stromafreiem Hämoglobin gefunden werden. Als Ursache könnte der Glukosegehalt dieser Lösungen eine Rolle spielen. Nekrosen einzelner oder zahlreicher Nephren und/oder hypoxische Vakuolen waren dagegen ein obligater Befund aller Nieren. Diese Nekrosen und Vakuolisierungen kamen sowohl in der Rinde als auch in der Außenzone vor. Lediglich bei je einem Tier jeder Gruppe wurden neben den Vakuolen Nekrosen völlig vermisst. Ebenso bestand hinsichtlich des Auftretens und der Verteilung von Chromoproteidzylindern zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied.

Die histologische Untersuchung der Leber zeigte als typisches Zeichen der Schockleber in etwa der Hälfte der Fälle nach 1,8 g Hämoglobin/kg Körpergewicht charakteristische sogenannte Kollapsstrassen zwischen den Zentral-

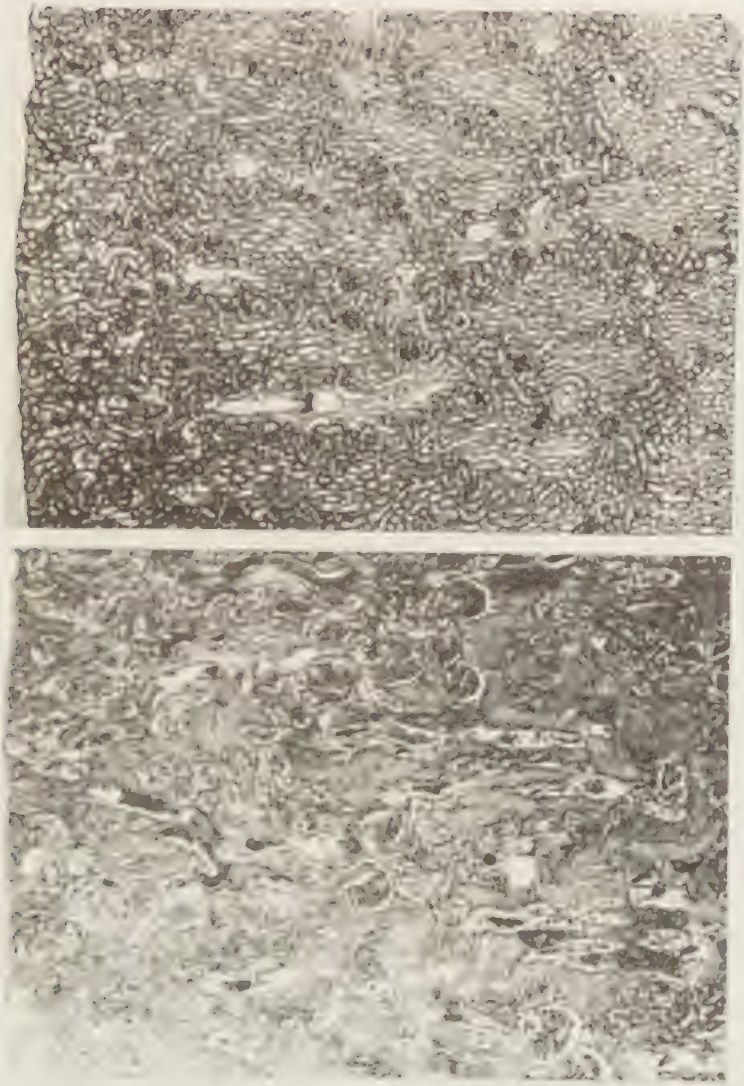


Abb. 3+4: Morphologische Zeichen des akuten Nierenversagen nach Infusion von 1,8 g stromafreiem (oben) und stromahaltigem (unten) Hämoglobin: Weite Tubuluslichtungen in der Rinde (oben, etwa 20-fach), totale Nierenrindennekrose (unten, etwa 50-fach).

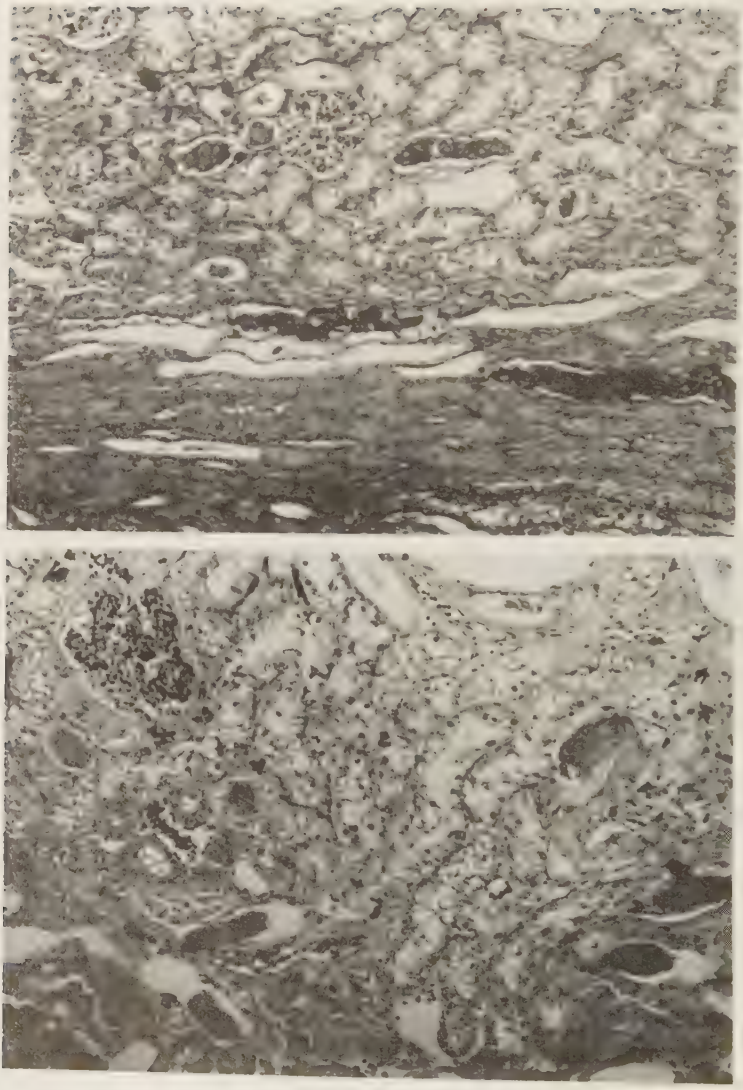


Abb. 5+6: Morphologische Zeichen des akuten Nierenversagens nach 1,8 g/KG stromafreiem (oben) und stromahaltigem (unten) Hämoglobin: Ausgeprägte Tubulusnekrosen, hypoxische Vakuolen und Chromoproteidzylinder in der Rinde und an der Markrindengrenze (80-fach).

Abb. 7+8: Schwere hypoxische Vakuolisierung der Niere nach 1,8 g/KG stromafreiem (oben) und stromahaltigem (unten) Hämoglobin (200-fach).

Tab. 1 Histologische Auswertung am 3. Versuchstage nach Hb-Infusion (Niere u. Leber)

		RINDE				AUSSENZONE				PAPILLE	LEBER
	Tier Nr.	weite Lumina	Nekrosen	Vakuolen	Hb-Zylinder	weite Lumina	Nekrosen	Vakuolen	Hb-Zylinder	Hb-Zylinder	Schock-Leber
stromafreies Hämoglobin	4		+++	+++	++	+++	+++	++	++	++	+++
	6	+	+	++	++	++	++	++	++	++	+
	8		+++	++	++		++	++	++	++	
	9		++	++	++		++	++	++	++	
	10		++	++	++		++	++	++	++	+
	11		++	++	++		++	++	++	++	
	22	+++	++		++	++	++	++	++	++	
	23	+	+	++	+	++	+	+++	+	+	+
	24			+	+	+++		++	+	++	+
stromahaltiges Hämoglobin	32		+++		+++		+++		+++	+++	++
	41		+++	++	+++		+++	++	+++	+++	+++
	44			++	+			++	+	+	
	45		++	++	++		++	+	+++	+++	++
	63		++				+	+	+	+	
	64		++	++	+		++		+	++	
	65		++		+		++		+	+	
	66		++		+++		++		++	+++	+
	68		+		+		+		++	++	
	69		+		+		+++		++	+++	+
	7o		+	+	+		++		++	+	

venen und in zahlreichen Präparaten eine hypoxische Vakuolisierung (Abb. 9 und 10, S. 16). Auch hierbei bestand kein Unterschied zwischen stromafreiem und stromahaltigem Hämoglobin.

Nach 5maliger Infusion von 1,2 g Hämoglobin/kg Körpergewicht konnten die beschriebenen morphologischen Veränderungen im Sinne eines akuten Nierenversagens nur in wesentlich geringerem Ausmaß erzielt werden. Lediglich 3 der 8 histologisch untersuchten Tiere zeigten vereinzelte Tubulusregenerate als einzigen Hinweis auf ein diskret abgelaufenes akutes Nierenversagen.

2. Funktionelle Veränderungen

2.1. Letalität

Einen Unterschied in der Letalität haben wir zwischen den zwei Hämoglobinarten nicht gefunden (Tab. 2, S. 17).

Von 15 Tieren mit 1,8 g/kg stromafreiem Hämoglobin starben 2 (13%), von 14 mit 1,8g/kg stromahaltigem Hämoglobin 3 (21%) und von den 11 Kaninchen mit 5 Infusionen zu je 1,2 g/kg erlebten 3 (27%) das Untersuchungsende nicht. Die infundierten Kontrolltiere überlebten alle.

2.2. Nierengewichte

Der optische Eindruck vergrößerter Nieren bei den behandelten Tieren bestätigte sich durch die Bestimmung der Nierengewichte, die in Tab. 3 (siehe S. 18) zusammengefaßt sind.

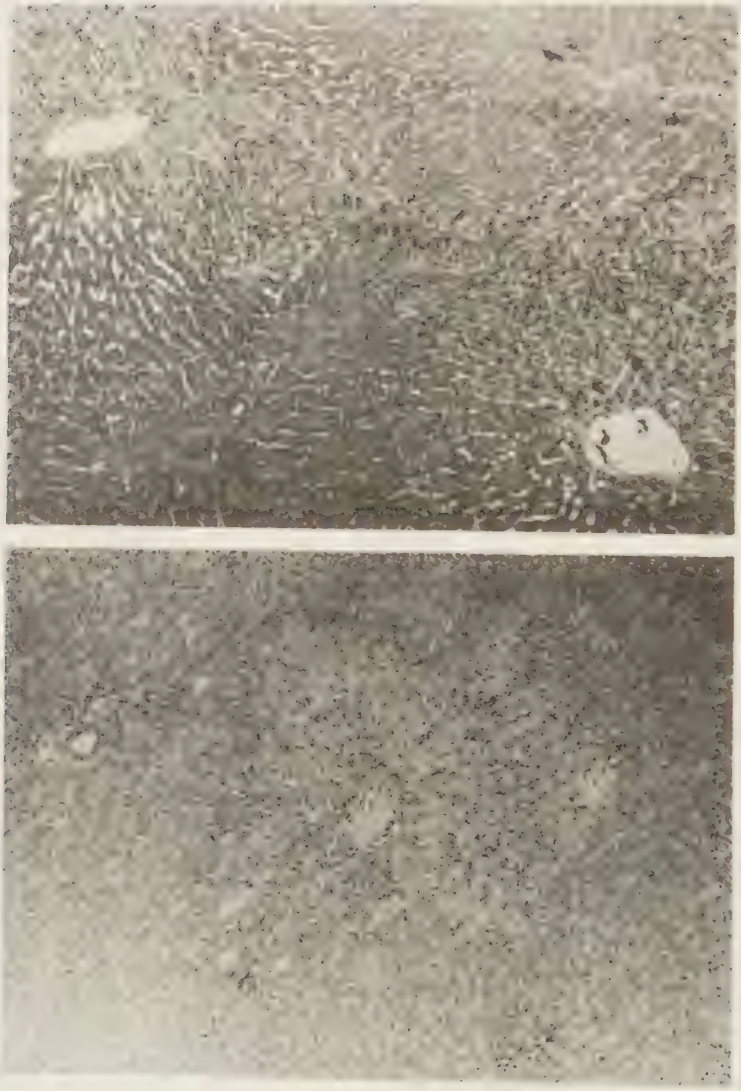


Abb. 9 u. 10: Schocklebergewebe nach Infusion von 1,8 g stromafreiem (Abb. 9) und stromahaltigem (Abb. 10) Hämoglobin/kg Körpergewicht; Vergr. 125x

Tab. 2: Versuchsgruppen und Letalität

Art des Versuches		Anzahl der Tiere
Infusion von:		
1. 1,8 g/kg stromafreies Hb		15
davon vorzeitig gestorben	2 (13%)	
2. 1,8 g/kg stromahaltiges Hb		14
davon vorzeitig gestorben	3 (21%)	
3. 5 mal 1,2 g/kg stromafreies Hb		11
davon vorzeitig gestorben	3 (27%)	
Kontrollen:		
4. Keine Infusion		7
5. 0,9% NaCl ā 1,8 g/kg Hb		8
6. 5 mal 0,9% NaCl ā 1,2 g/kg Hb		7
Gesamtzahl der Versuchstiere		62

Tab. 3 Mittelwerte der nativen Nierengewichte und des Quotienten aus Nierengewicht und Körpergewicht.

	n	linke Niere g	rechte Niere g	Quotient li/re	Quotient Niere/Körpergew. g/kg
Kontrollen ohne Infusion	7	10,52	10,22	1,029	4,45
1 Kontrollen NaCl-Infusion	5	9,62	9,51	1,012	4,60
1 Hb-Infusion stromafrei	8	11,74	11,88	0,998	5,58
1 Hb-Infusion stromahaltig	7	10,48	10,21	1,026	5,58
5 Hb-Infusionen stromafrei	8	11,36	11,14	1,020	5,45
5 Kontrollen NaCl-Infusionen	6	10,94	10,98	0,996	5,01

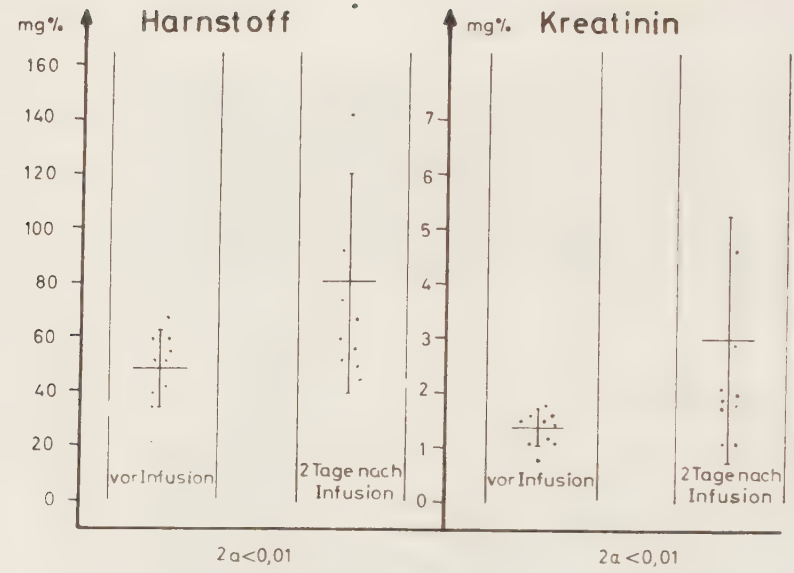
Nach Errechnung des Quotienten aus Nieren- und Körpergewicht ergibt sich eine deutliche Gewichtszunahme bei den mit Hämoglobin behandelten Tieren. Innerhalb dieser Gruppe waren jedoch keine signifikanten Unterschiede feststellbar. Der Gewichtsunterschied zwischen rechter und linker Niere war bei Versuchs- und Kontrolltieren unerheblich.

2,3. Serumanalysen

Die gewählten Serumparameter waren bei den behandelten Tieren typisch im Sinne einer Niereninsuffizienz verändert. Ohne Unterschied zwischen den beiden Hb-Typen stiegen nach stromafreiem wie auch nach stromahaltigem Hämoglobin die Serumwerte von Kreatinin und Harnstoff (Abb. 11 u. 12, S. 20), sowie der Gehalt an Kalium (Abb. 13, S. 21) signifikant an, während die Werte der mit Kochsalz infundierten Kontrolltiere konstant blieben. Die Werte für Kreatinin, Harnstoff und Kalium i.S. lagen bei den Tieren nach 5 Infusionen mit 1,2 g/kg Körpergewicht stromafreiem Hämoglobin ebenso im Normbereich wie bei den Kontrollen mit 5maliger Kochsalzinfusion.

2,4. Sauerstoffverbrauch der Nierenschnitte

Wie schon bei früheren Untersuchungen (BURCK u. AUGST 1971) gezeigt werden konnte, nimmt der Sauerstoffverbrauch von Rinde und Außenzone nach der Infusion von 1,8 g/kg Körpergewicht stromahaltigem Hämoglobin statistisch signifikant um 20% ab. Im Ausmaß der Schädigung besteht kein Unterschied zwischen Rinde und Außenzone. Auch bei diesen O_2-Messungen konnten wir keinen Unterschied zwischen stromafreier oder stromahaltiger Hb-Lösung feststellen (Abb. 14, S. 22).



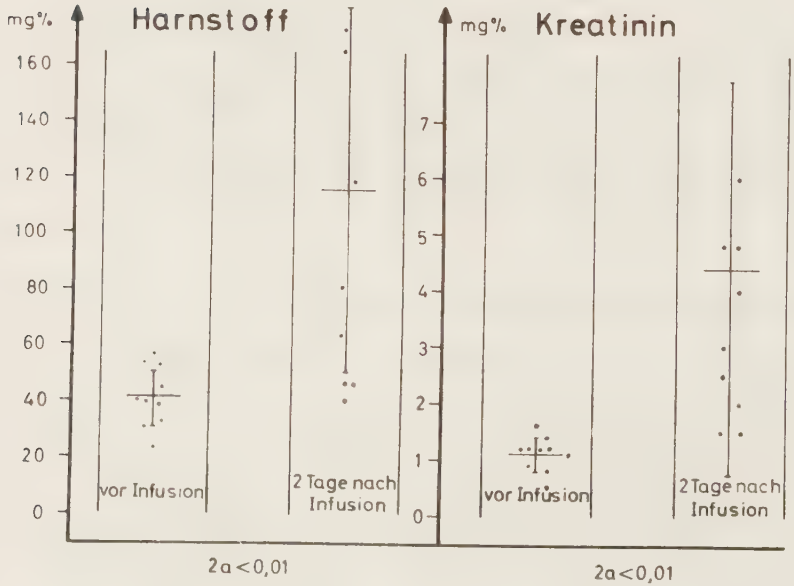


Abb. 11 u. 12: Serum - Harnstoff und -Kreatinin nach 1 Infusion mit 1,8 g stromafreiem (Abb. 11) und stromahaltigem Hämoglobin/kg Körpergewicht.

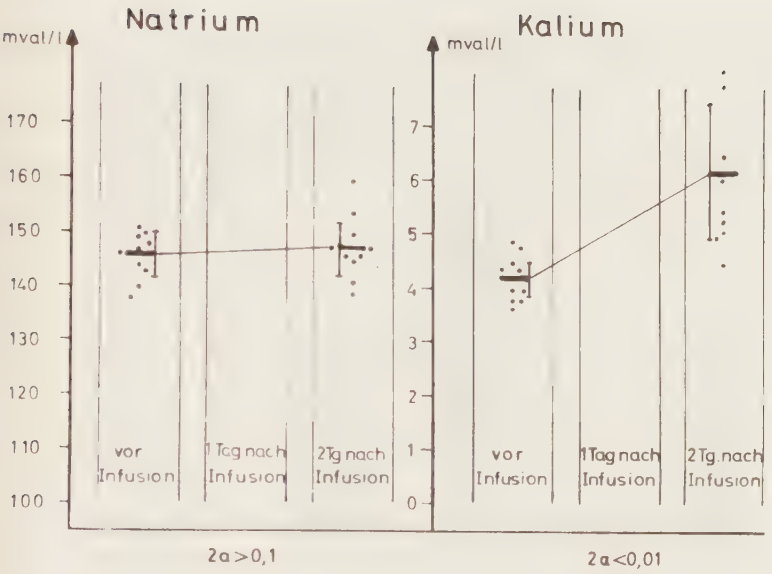


Abb. 13: **Serumwerte von Natrium und Kalium vor und nach einer Infusion von 1,8 g stromahaltigem Hämoglobin/ kg Körpergewicht.**

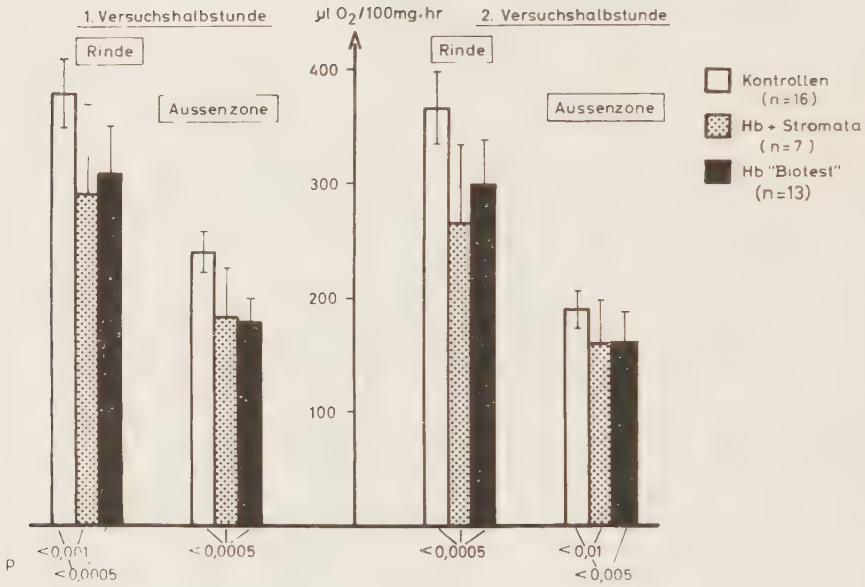


Abb. 14: Sauerstoffverbrauch der Niere nach einer Infusion mit 1,8 g Hämoglobin/kg Körpergewicht.

Dagegen zeigten die fünfmal mit 1,2 g Hämoglobin/kg Körpergewicht infundierten Tiere, die fünfmal mit Kochsalz infundierten und die uninfundierten Kontrollen weder für die Außenzone noch für die Rinde eine Einschränkung des Sauerstoffverbrauchs.

IV. DISKUSSION

Obwohl zahlreiche ätiologische Faktoren in der Entstehung eines akuten Nierenversagens sowie Definition, Klinik und Verlauf bekannt sind, ist man in der Klärung der Pathogenese des akuten Nierenversagens noch zu keinem einheitlichen Ergebnis gekommen. Von BUCHBORN und EDEL (1968) wurde die Entwicklung des akuten Nierenversagens nach Fehltransfusionen von inkompatiblem Blut mit allen klinischen laborchemischen Charakteristika zusammengefaßt. Dabei gilt als gesichert, daß die intravasale Hämolyse akut zu einer schweren Niereninsuffizienz führen kann. Ungeklärt ist jedoch bisher, ob freies Hämoglobin selbst nephrotoxisch ist oder ob es über einen unbekannten Pathomechanismus einen Schock und damit ein akutes Nierenversagen auslöst. Es ist auch nicht geklärt, ob das Hämoglobin selbst oder Erythrozytenstromata den Pathomechanismus in Gang setzen. Wenigstens darin, daß dem Nierenversagen als Folgekrankheit einer Hämolyse eine entscheidende Bedeutung zukommt, sind sich jedoch die meisten Autoren einig.

Durch YORKE und MAUSS (1911) wurden erstmals fundierte Daten zum akuten Nierenversagen bei Hämolyse publiziert. Die diesbezüglichen Beobachtungen wurden an Patienten gemacht, die am Schwarzwasserfieber erkrankt waren. Diesen folgten Berichte von BAKER und DODDS (1925), die bei zwei Fällen, bei denen sich hämolytische Transfusionszwischenfälle ereignet hatten, postmortal dieselben Veränderungen feststellen konnten, wie zuvor YORKE bei am Schwarzwasserfieber Verstorbenen. Schon sie beschrieben neben der allgemeinen Anämie aller Or-

gane die heutigen typischen Zeichen des akuten Nierenversagens wie Dilatation der Tubuli und Bowmannschen Kapseln, in den Tubuli eosinfärbbares Material, jedoch keine Entzündungszeichen. Aus diesen Befunden schlossen sie, daß die Hämolyse zur Hämoglobinurie geführt habe, wobei dann die Hämoglobinpräzipitate Tubulusobstruktionen verursachten, die schließlich zur Anurie führten. Außerdem wird von Experimenten berichtet, bei denen Kaninchen Hämoglobinkonzentrat injiziert wurde. Es wurde, wie auch schon von YORKE und NAUSS 1911, festgestellt, daß zur Erzielung eines akuten Nierenversagens saurer Urin Voraussetzung sei, da dadurch Methämoglobinpräzipitate entstehen, die für die Obstruktion verantwortlich seien. Diese Abhängigkeit von dem Urin-pH konnte auch für die Nierenschädigung nach Myoglobininjektion nachgewiesen werden (BYWATERS und STEAD 1944). Hieraus ergab sich für die verschiedenen Untersucher als therapeutisches Konzept die Schaffung eines alkalischen Urins, um die Entstehung eines akuten Nierenversagens nach Hämolyse zu vermeiden.

Schon damals wurden aber auch Zweifel an dieser Ansicht geäußert und es wurden Überlegungen angestellt, ob auch andere Faktoren verantwortlich zu machen wären. So wurde der These mit dem niederen Urin-pH entgegengehalten, daß der dehydrierte Zustand, der zur Urin-pH-Senkung führt, das Entstehen einer Urämie ohnehin begünstigt. Diese Folgerungen stützen sich besonders auf die Arbeit von GERSH (1940), der Kaninchen Schweinehämoglobin injizierte und bei dehydrierten Tieren mehr Hämoglobinzylinder fand, als bei den Vergleichstieren.

Von BAKER und DAWES (1964) sowie von BATOLO et al. (1964) wurde auf Grund rein morphologischer Studien ein neuer Ge-

sichtspunkt in die Pathogenesediskussion des akuten Nierenversagens eingebracht. Diese meinten , auf Grund ihrer Ergebnisse eine spezielle Zelltoxizität des Hämoglobins annehmen zu können. So wurde von BAKER und DAWES (1964) angenommen, daß das tubulär rückresorbierte Hämoglobin nicht effizient metabolisiert werde, die Nierenzelle schädige und dadurch zu Nekrosen führe. Diese Zellschädigung würde die Rückresorption verhindern und so zu den Hämoglobinzylindern führen. Somit wären diese Zylinder als Folge und nicht als Ursache des Pathomechanismus zu sehen. Das entscheidende Argument für die Toxintheorie und gegen die Minderdurchblutung wurde in der Verteilung der Schädigung gesehen. Die wesentliche Veränderung sahen die Autoren in den subcorticalen Markteilen, die bei Vasokonstriktion noch am längsten Blut erhalten. Bei Veränderungen, die auf eine Minderdurchblutung bei allgemeiner Vasokonstriktion zurückzuführen wären, wäre jedoch in erster Linie eine Schädigung der äußeren zwei Drittel der Nierenrinde zu erwarten (TRUETA et al. 1947).

Abgesehen von den wenigen Autoren, die die Toxintheorie vertraten, wurde die Vorstellung der Tubulusobstruktion (PONFICK 1875) verlassen und der renalen Minderdurchblutung als ursächlichem Geschehen immer größere Bedeutung zugemessen (SCHUBERT 1968). Die erstmals von TRUETA (1947) beschriebenen Beobachtungen einer Verlagerung der Nierenrindendurchblutung zugunsten des Markes legten die Grundlage für die späteren Experimente zur Frage der ursächlichen Bedeutung der Minderdurchblutung beim akuten Nierenversagen.

Wenn auch bei Blutverlusten, Traumen und Schock eine Abnahme der Nierendurchblutung plausibel erschien, so war jedoch die pathogenetische Verknüpfung von Hämolyse

und Durchblutungsdrosselung nicht direkt einleuchtend. Die Vorstellung der neural ausgelösten renalen Minderdurchblutung (SARRE und MÖNCH 1951) konnte diesen Zusammenhang jedoch erhellen und KOSLOWSKI (1951) konnte einen Nierengefäßspasmus nach Hämo- und Myolyse wahrscheinlich machen. Die Untersuchung von ZOLLINGER (1952) konnte diesen Zusammenhang schließlich ausreichend absichern. Hiernach wurden Experimente darüber angestellt, wie lange eine Durchblutungsdrosselung anhalten muß, um ein akutes Nierenversagen zu verursachen.

Im Gegensatz zu den monokausalen Betrachtungsweisen wurde sowohl durch die Versuche von YUILLE et al. (1945) als auch durch ZOLLINGER (1952) wahrscheinlich gemacht, daß zwischen Ischämie und Hämoglobinwirkung ein additiver Effekt bestehen könnte. So wäre denkbar, daß eine schon geschädigte und deshalb nicht mehr voll funktionierende Niere durch Hämoglobin zusätzlich so geschädigt werden könnte, daß es durch den Summationseffekt zum Nierenversagen kommt.

In der Folgezeit wurden von zahlreichen Arbeitsgruppen systematische Untersuchungen über die Nierenfunktion nach Hämo- und Myoglobininfusionen durchgeführt. Dabei konnte gesichert werden, daß die Infusion von 1,8g/kg Körpergewicht einer Hämoglobinlösung zum Nierenversagen führt (LALICH 1948, 1949; BATOLO et al. 1964; BURCK 1972), während bei verschiedenen Versuchstieren Hämoglobinlösungen in einer Menge von 0,8-1,4 g/kg Körpergewicht die Nieren weder morphologisch noch funktionell schädigten. Diese unterschiedliche Wirkung verschiedener Dosen machten die Schlußfolgerungen von BAKER und DAVES (1964) und von BURCK und AUGST (1971) wahrscheinlich, daß Hämoglobin selbst nicht nephrotoxisch sei. Vielmehr scheint die Hämoglobinlösung

einen Mechanismus in Gang zu setzen, der über den Schock zum Nierenversagen führt (BURCK und AUGST 1971).

Offen ist allerdings geblieben, auf welche Weise der Schock zustande kommt. RABINER und FRIEDMANN (1968) stellten beim akuten Nierenversagen intravasale Fibrinniederschläge fest. Im Zusammenhang damit, daß hämolysiertes Blut die Gerinnung stimuliert, schlossen sie, daß der intravasalen Blutgerinnung eine entscheidende Rolle zukäme. Sie konnten darüberhinaus nachweisen, daß nur bei Anwesenheit von Erythrozytenstromata eine gesteigerte Gerinnung zu beobachten war.
Wie schon BADENOCH und DARMADY (1948) zogen sie aus diesen Ergebnissen die Schlußfolgerung, daß nicht das Hämoglobin selbst, sondern die Erythrozytenstromata der entscheidende Faktor seien.

In einer nicht voll überzeugenden Studie an Jungschweinen über den Einfluß der Erythrozytenstromata bei Hämoglobinlösungen versucht UNSELD (1973) darzulegen, daß den Membranen in der Hämoglobinlösung der entscheidende pathogenetische Anteil am akuten Nierenversagen zukomme. Freilich reichen die von ihm applizierten Hämoglobin-Mengen, wie auch bei RELIHAN (1972), nach unseren Untersuchungen für einen solchen Vergleich nicht aus, so daß uns seine Schlußfolgerung nicht überzeugt hat.

Die Aussagekraft der eigenen Ergebnisse für die Pathogenese des menschlichen akuten Nierenversagens nach Fehltransfusion ist zumindest dadurch eingeschränkt, daß die Übertragbarkeit der Verhältnisse vom Tier auf den Menschen bei allen Tierexperimenten zum akuten Nierenversagen problema-

tisch ist. Da die Klärung der Beteiligung des Hämoglobins an der Pathogenese des hämolysebedingten akuten Nierenversagens nur tierexperimentell angegangen werden kann, muß die Interpretation der Ergebnisse unter diesem Vorbehalt gesehen werden.

Die Auswahl der Versuchstiere ergab sich aus rein pragmatischen Gesichtspunkten. Zum einen boten sich Kaninchen wegen der Größe ihrer Nieren an, da für die Sauerstoffmessung im Warburgapparat Rinde und Außenzone in möglichst kurzer Zeit präpariert werden müssen, um die postmortale Nierenschädigung möglichst gering zu halten. Ferner bestanden in diesem Arbeitskreis bereits Erfahrungen mit Kaninchen bei der Untersuchung des akuten Nierenversagens (BURCK 1967, BURCK und PETRUCH 1966, 1967, 1969, sowie BURCK und AUGST 1972). Hierdurch war auch die Vergleichbarkeit der jetzigen Untersuchungen mit den früher in diesem Arbeitskreis durchgeführten gegeben. Geschlechtsbedingte Unterschiede wurden durch Verwendung von nur männlichen Tieren ausgeschlossen. Außerdem wurden, um möglichst einheitliche Voraussetzungen zu schaffen, nur Jungtiere verwandt.

Das akute Nierenversagen zeigt bei menschlichen Leichennieren als überwiegende histopathologische Veränderung weite Tubulus- und Glomerulumkapselraumlichtungen, wogegen Vakuolen und Nekrosen selten und nur in schweren Krankheitsfällen beobachtet werden können (BOHLE 1965; SCHUBERT 1968; BURCK 1967). In tierexperimentellen Untersuchungen zum akuten Nierenversagen stehen diese Veränderungen in einem anderen Verhältnis zueinander, hier sind Nekrosen und hydropische Zellschwellungen als führende Symptome anzusehen, während Lumenerweiterungen in den

Hintergrund treten (KOSLOWSKI 1951, BURWELL 1955, THORN et al. 1964, BURCK 1966, BURCK und PETRUCH 1967, WALTHER 1968 u.a.m.). Berücksichtigt man diese tierexperimentellen Besonderheiten, so kann man auch im Tierversuch die Diagnose des akuten Nierenversagens histologisch sichern. Unabhängig von der Histologie ist auch eine deutliche Gewichtszunahme als Hinweis zu werten (BALTZER und BOHLE 1964). Als weitere Parameter verwandten wir die typischen Veränderungen der Serumlaborwerte bei akuter Niereninsuffizienz, wie Kreatinin, Harnstoff, Natrium und Kalium, sowie den Nachweis einer signifikanten Abnahme des O_2-Verbrauches von Nierenrinde und Außenzone (BURCK 1967, BURCK und PETRUCH 1966, 1967, 1969). An Hand dieser verschiedenen Beurteilungskriterien stellten wir die Diagnose des tierexperimentellen akuten Nierenversagens.

Bei der vergleichenden histologischen Auswertung der Kaninchennieren, die mit 1,8 g Hämoglobin/kg Körpergewicht behandelt wurden, konnten ca. 48 Stunden nach der Infusion die typischen Zeichen des akuten Nierenversagens gefunden werden. Es waren mit weiten Tubuluslichtungen in Rinde und Außenzone, Chromoproteidzylindern in Rinde, Außenzone und Papille, ausgedehnten hypoxischen Vakuolen in allen Nephronabschnitten, sowie Tubulusnekrosen, die bis zum Vollbild der totalen Nierenrindennekrose reichten, alle charakteristischen Phänomene vorhanden. Die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Pathologica entspricht den oben erwähnten charakteristischen tierexperimentellen Veränderungen. Besonders auffällig war hierbei, daß die für das akute Nierenversagen des Menschen typischen weiten Tubuluslichtungen nur bei 5 Tieren nach stromafreiem Hämoglobin gefunden wurden, jedoch bei keinem der mit stromahaltigem Hämoglobin behandelten Tiere. Als rein spekula-

tive Deutung dieses Befundes diskutieren wir den verschiedenen Glukosegehalt der beiden Lösungen (SCHUBERT 1962). Wir glauben, daß diese Befunddiskrepanz für unsere Fragestellung vernachlässigt werden darf, da weite Tubuluslumina beim tierexperimentellen akuten Nierenversagen, wie schon oben erwähnt, nicht zu den führenden Symptomen gehören. Unter dieser Voraussetzung lassen Schweregrad und Verteilungstyp der histologischen Nierenveränderungen keine Unterscheidung der beiden Hämoglobinlösungen zu (Tab. 1, S. 14).

Die histologische Untersuchung der Leber zeigte ebenfalls in Ausprägung und Verteilung bei beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Mit Kollapsstraßen zwischen den Zentralvenen und hypoxischer Vakuolisierung in zahlreichen Präparaten, die als typische Zeichen der Schockleber zu werten sind, konnten auch hier Indizien für den stattgefundenen Blutdruckabfall gefunden werden. Er war nach stromafreiem und stromahaltigem Hämoglobin erkennbar.

Legt man den Quotienten von Nierengewicht und Körpergewicht zugrunde, war bei der Gegenüberstellung der Nierengewichte beider Tiergruppen eine exakte Übereinstimmung der Ergebnisse zu verzeichnen (Tab. 2, S.17). In beiden Gruppen kam es zu einer erheblichen Gewichtssteigerung. Entsprechend den Untersuchungen von BALTZER und BOHLE (1964) an menschlichen Nieren, ist die Wassergehaltszunahme und die damit verbundene Gewichtszunahme der Nieren auch ein Charakteristicum des akuten Nierenversagens und somit auch als diagnostischer Parameter zu verwerten. Berücksichtigt man noch, daß in beiden Gruppen 1/5 der Tiere vor dem dritten Versuchstag spontan verstarb, so er-

gibt sich, daß bei allen von uns überprüften Parametern übereinstimmend kein Unterschied zwischen Tieren mit stromahaltiger und stromafreier Hämoglobin-Behandlung festzustellen war.

Neben den oben aufgeführten morphologischen Parametern wurden von uns auch funktionelle Daten erhoben. So kam es in beiden Gruppen zu einem signifikanten Anstieg der harnpflichtigen Substanzen, der für gereinigtes Hämoglobin etwas niedriger ausfiel. Dieser Unterschied könnte darauf zurückzuführen sein, daß die Stromaanteile die exogen zugeführt wurden, in der Serumanalyse wieder als harnpflichtige Stoffe erschienen. Der ebenfalls zu beobachtende Anstieg des Kaliumgehaltes des Serums ist auch im Rahmen der Niereninsuffizienz zu sehen, denn die Infusionslösungen hatten mit 1-2 mval/l einen niedrigen Kaliumgehalt. Die Serumwerte für Natrium, Calcium und Chlorid blieben unverändert.

Bereits in anderen Versuchsreihen des tierexperimentellen Nierenversagens in diesem Arbeitskreis konnte bei der Korrelation von Struktur und Funktion gezeigt werden, daß mit dem histologischen Schaden eine Abnahme des Sauerstoffverbrauchs der Nieren in Rinde und Außenzone parallel geht (BURCK und PETRUCH 1966, 1969; BURCK und AUGST 1971). Auch hierbei lagen im beiden Versuchsgruppen - mit und ohne Stroma - die Q_{O2}-Werte für Rinde und Außenzone unter dem Sauerstoffverbrauch der Kontrollen (Abb. 14). Das morphologische Substrat für diese Sauerstoffverbrauchsabnahme ist in den Tubulusnekrosen und Vakuolisierungen zu sehen.

Bei der Versuchsgruppe, der innerhalb von 6 Tagen 5 Infusionen zu je 1,2 g stromafreies Hämoglobin/kg Körpergewicht infundiert wurde, konnten die oben erwähnten Ver-

Änderungen nicht gefunden werden. Sieht man von den Hämoglobinzylindern ab, so konnten bei den 8 überlebenden Tieren keine relevanten histologischen Veränderungen gefunden werden. Bei den Nierengewichten als weiterem morphologischem Parameter konnte, verglichen mit den Tieren, denen 5 mal Kochsalz in entsprechender Menge infundiert wurde, ebenfalls keine wesentliche Zunahme festgestellt werden. Die mässige Zunahme des Nierengewichtes dieser beiden Gruppen könnte auf die Volumenbelastung zurückzuführen sein. Bei den funktionellen Untersuchungen unterschied sich diese Gruppe in den Serumwerten und im Sauerstoffverbrauch weder von den kochsalzinfundierten, noch von den unbehandelten Kontrollen.

Faßt man nun diese Analyse zusammen, so kommen wir zu dem Schluß, daß die Infusion einer 6%igen Hämoglobin-Lösung in einer Menge von 1,8 g Hämoglobin/kg Körpergewicht die gleichen Veränderungen entstehen läßt, wenn es sich um stromafreies oder stromahaltiges Hämoglobin handelt. Insgesamt entsprachen diese Veränderungen hinsichtlich der überprüften Parameter denen, die von anderen Untersuchern mit der gleichen Dosierung gefunden wurden (LALICH 1948, BATOLO et al. 1964, BURCK und AUGST 1971).

Ergänzend dazu läßt sich aus den Ergebnissen der Tiergruppe mit 5 mal 1,2 g Hämoglobin/kg Körpergewicht ersehen, daß die Folgen der Hämoglobininfusion sowohl dosisabhängig, als auch zeitabhängig sind. Denn der Zeitraum, innerhalb dessen eine Menge Hämoglobin zugeführt wird, scheint ebenfalls bedeutsam zu sein. Die Erklärung dieses Befundes könnte in der Rolle des Haptoglobins zu sehen sein, die bei dieser Versuchsreihe parallel von EICHNER (1976) untersucht wurde. Er kommt mit der gleichen Gruppe von Versuchstieren zu dem Ergebnis, daß der Anfall von

Hämoglobin im Rahmen einer Hämolyse so lange ohne Konsequenzen bleibt, als genügend Haptoglobin zur Verfügung steht, um mit diesem einen Komplex zu bilden. Nur freies Hämoglobin greift in den Mechanismus ein, der über den Blutdruckabfall und die anhaltende Arteriolenkonstriktion zum akuten Nierenversagen führt (MURRAY 1961). Aus dieser Erkenntnis deutet sich die Haptoglobininjektion als Behandlungsprinzip bei der Hämoglobinaemie an (OSHIRO et al. 1975, HOMANN 1977).

Zusammenfassend erlauben unsere Untersuchungen folgende Schlußfolgerungen. Die Experimente von RABINER et al. (1967), RELIHAN und LITWIN (1972) und UNSELD (1973) konnten durch unsere Experimente nicht bestätigt werden. Wir fanden im Gegensatz zu diesen Autoren, daß sowohl nach der Infusion von 1,8 g Hämoglobin/kg Körpergewicht stromahaltiger, als auch nach der gleichen Menge stromafreier Hämoglobin-Lösung ein Nierenversagen entsteht. Dagegen zeigten die überlebenden Tiere mit 1,2 g Hämoglobin keine erkennbare Nierenveränderung. Da jedoch 3 von 11 Tieren spontan verstarben und bei der Nierenhistologie vereinzelte Epithelregenerate zu beobachten waren, kann man davon ausgehen, daß auch diese Dosierung für die Nierenfunktion nicht folgenlos blieb. Unter der Berücksichtigung der Tatsache, daß die Hämoglobinmenge von 1,2 g Hämoglobin/kg Körpergewicht bei einem 70 kg schweren Menschen einer Vollblutmenge von 500 ml entspricht, erscheint die Vorstellung eines zukünftigen Einsatzes von Hämoglobinlösungen als sauerstofftransportierende Infusionslösungen in der bisher versuchten Weise einer stromagereinigten einfachen Hämoglobin-Lösung nicht realisierbar.

ZUSAMMENFASSUNG

Untersucht wurde, ob das akute Nierenversagen bei Hämolyse durch die Erythrozytenstromata ausgelöst wird.

Von 62 männlichen Kaninchen erhielten als 6%ige Lösung 23 eine stromafreie Hämoglobinlösung, davon 15 einmalig entsprechend 1,8 g Hämoglobin/kg Körpergewicht und 8 Tiere 5 Infusionen zu 1,2 g Hämoglobin/kg Körpergewicht. 14 Tiere wurden mit einer stromahaltigen (1,8 g Hämoglobin/kg Körpergewicht) aus verfallenen menschlichen Konserven gewonnenen Lösung infundiert. Die übrigen Tiere waren Kontrollen oder scheinbehandelte Kontrollen. Gemessen wurden Kreatinin, Harnstoff, Elektrolyte, Sauerstoffverbrauch des Nierengewebes und histologische Veränderungen. Außerdem in einer parallel laufenden Arbeit (EICHNER 1976) das Haptoglobin i.S. In beiden Gruppen starben 20% der Tiere spontan. In beiden Gruppen waren die typischen morphologischen und funktionellen Zeichen des akuten Nierenversagens in gleicher Weise nachweisbar. Kreatinin, Harnstoff und Kalium stiegen signifikant an, das Nierengewicht nahm zu, der Sauerstoffverbrauch in Rinde und Außenzone um 20% ab. Eine Bedeutung des Stromagehaltes für die Entstehung des akuten Nierenversagens hat sich damit nicht nachweisen lassen. Auch nach 5 Infusionen mit niedriger Dosis (1,2 g Hämoglobin/kg Körpergewicht) starben 3 von 11 Tieren. Ein Zusammenhang der Nierenschädigung mit dem Haptoglobin-Hämopexin-System scheint nach der parallel geführten Untersuchung von EICHNER (1976) wahrscheinlich. Eine Verwendung von einfachen Hämoglobin-Lösungen als Blutersatz scheint nach unseren Untersuchungen bei dem derzeitigen Forschungsstand nicht in Betracht zu kommen.

LITERATURVERZEICHNIS

AUGST, I. Zur Struktur und Funktion der Kaninchenniere nach Infusion von heterologem Hämoglobin. Med. Diss. Tübingen 1972

BADENOCH, A.W. and E.M. DARMADY: The effect of stromafree haemoglobin on the ischaemic kidney of the rabbit. Brit. J. Exp. Path. 29 (1948) 215

BAKER, S.B. de C. and R.L.F. DAWES: Experimental haemoglobinuric nephrosis. J. Path. Bact. 87 (1964) 49

BALTZER, G. und A. BOHLE: Über den Wassergehalt der Niere bei akutem Nierenversagen. Frankf. Z. Path. 73 (1964) 463

BATOLO, D., P. CALAPSO e C. INFERRA: Richerche istochimiche ed ultrastrutturali sul rene da emoglobinuria sperimentale. Arch. de Vecchi Anat. pat. 43 (1964) 419

BOHLE, A. Pathologische Anatomie des akuten Nierenversagens. Verh. dtsch. Ges. Path. 49 (1965) 56

BONHARD, K.: Preparation and examination of an infusable hemoglobin solution. In: Synthese, Struktur und Funktion des Hämoglobins. Hrsgb. Martin/Nowicki, S. 285 Lehmann: München 1971

BRAUN, S.R., F.R. WEISS, A.I. KELLER, H.R. CICCONE and H.G. PREUSS: Evaluation of the renal toxicity of heme proteins and their derivatives: a role in the genesis of acute tubular necrosis. J. Exp. Med. 131 (1970) 443

BRAUN, S.R. Eigenschaften und Funktion menschlicher Serumproteine bei intravasaler Hämolyse. Dtsch. Med. Wschr. 96 (1971) 595

BUCHBORN, E. Akutes Nierenversagen.
In: Klinische Pathophysiologie.
Hrsgb. W. Siegenthaler, 2. Aufl. S. 837
Thieme: Stuttgart 1973

BUCHBORN, E. und H. EDEL: Akutes Nierenversagen
In: Handbuch der inneren Medizin.
Hrsgb. H. Schwiegk. 3. Aufl. Bd. VIII/2
S. 942, Springer: Berlin-Heidelberg-New York
1968

BURCK, H.C. Zur Morphogenese des akuten Nierenversagens.
In: Aktuelle Probleme der Nephrologie.
Hrsgb. F. Krück. S. 630, Springer: Berlin-
Heidelberg-New York 1966

BURCK, H.C. Die Bedeutung funktioneller und morphologischer Nierenschäden beim akuten Nierenversagen und nach Ischämie für die Dialysebehandlung.
Ärztl. Forsch. 21 (1967) 271

BURCK, H.C. Morphologie der Niere beim akuten Nierenversagen und beim akuten Tod.
Klin. Wschr. Jg. 45, 23 (1967) S. 1208

BURCK, H.C. Morphologische und funktionelle Ergebnisse bei der akuten renalen Anurie und ihre Bedeutung für eine Therapie mit Hilfe der extracorporalen Dialyse.
In: Aktuelle Probleme der Dialyseverfahren und der Niereninsuffizienz. Hrsgb. P. v. Dittrich u. K.F. Kopp. S. 130. Bindernagel: Friedberg/Hessen 1968

BURCK, H.C. Therapieschaden der Niere durch Transfusionszwischenfall.
Verh. dtsch. Ges. Path. 56 (1972) 656

BURCK, H.C. Histologische Technik. 3. Aufl. Thieme
Stuttgart 1973

BURCK, H.C. und I. AUGST: Tierexperimenteller Beitrag zum Nierenversagen durch Hämoglobin.
In: Aktuelle Probleme der Dialyseverfahren und der Niereninsuffizienz. Hrsgb. P. v. Dittrich und F. Skrabal. S. 304
Bindernagel: Friedberg/Hessen 1971

BURCK, H.C. und F. PETRUCH: Struktur und Funktion der geschädigten Außenzone nach Ischaemie als Beitrag zum akuten Nierenversagen.
Arch. klin. Med. 212 (1966) 313

BURCK, H.C. Tierexperimenteller Beitrag zur allgemeinen Pathologie des akuten Nierenversagens.
Arch. klin. Med. 214 (1967) 1

BURCK, H.C. Natriumabhängige Atmungsänderung der Nierenrinde, Nierenaußenzone und der Leber in vitro.
Klin. Wschr. 45 (1967 b) 1216

BURCK, H.C. Renal lesions after the intramuscular injection of acute renal failure.
In: Progress in Nephrology. Hrsgb. G. Peters und F. Roche-Ramel. S. 217. Springer: Heidelberg-Berlin-New York 1969

BURWELL, R.S. Changes in the proximal tubule of the rabbit kidney after temporary complete renal ischaemia.
J. Path. Bact. 70 (1955) 387

BYWATERS, E.G.L. and J.K. STEAD: The production of renal failure following injection of solutions containing myohaemoglobin.
Quart. J. exp. Physiol. 33 (1944) 53

CAIN, H. und S. FAZEKAS: Studien über die Folgen einer vorübergehenden experimentellen Nierenischämie.
Virchows.Arch. Path. Anat. 336 (1963) 389

CARROL, R., K. KOVACS and E. TRAPP: The pathogenesis of glycerol-induced renal tubular necrosis.
J. Path. Bact. 89 (1965) 573

DEGOWIN, E.L., H.F. OSTERHAGEN and M. ANDERSCH: Renal Insufficiency from blood transfusion.
Arch. Int. Med. 59 (1937) 432

GESSLER, U. Die Frage der Entstehung der akuten Anurie.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 67 (1962) 577

GESSLER, U. Experimentelle Untersuchungen zur Entstehung der akuten Anurie.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 70 (1964) 668

HAMILTON, P.B., A. HILLER and C.C. van SLYKE: The renal effects of hemoglobin infusions in the dogs in hemorrhagic shok.
J. Exp. Med. 86 (1947) 477

HEIMSOTH, V. H., W. LUBOLDT und K.D. BOCK: Hämolyse und akutes Nierenversagen.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 79 (1973) 745

HEINZE, V. Das akute Nierenversagen.
In: Nierenkrankheiten. Hrsgb. H. Sarre.
3. Aufl. S. 192. Thieme: Stuttgart 1967

HOMANN, B., K.H. WEIS und J. KULT: Behandlung eines ABO-bedingten hämolytischen Transfusionszwischenfalls mit Haptoglobinkonzentrat.
Dtsch. Med. Wschr. 21 (1977) 810

KAUFMANN, W.: Pathophysiologie und Klinik des hämolytischen Bluttransfusionszwischenfalls.
Bibl. haemat. Vol. 20 (1965) 22

KOSLOWSKI, L. Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese und Morphologie des Crush-Syndroms.
Zbl. all. path. Anat. 87 (1951) 49

KREBS, H. A. Body size and tissue respiration.
Biochem. Biophys. Acta 4 (1950) 249

LALICH, I.J. The influence of injections of homologous hemoglobin on the kidney of normal and dehydrated animals.
J. Exp. Med. 86 (1947) 153

LALICH, I.J. Studies on the pathogenesis of experimental hemoglobinuric nephrosis in rabbits with special reference to the late manifestation.
Amer. J. Path. 24 (1948) 701, 25 (1949) 187

LUCKE, B. Lower nephron nephrosis.
Mil. Surg. 99 (1946) 371

MALLORY, T.B. Hemoglobinuric nephrosis in traumatic shok.
Amer. J. Clin. Path. 17 (1947) 427

MURRAY, K.R., G.E. CONNELL and J.H. PERT: The role of haptoglobin in the clearance and distribution of extracorpuscular hemoglobin.
Blood 17 (1961) 45

OSHIRO, T. et al. Verhütung von hämolytischem Nierenversagen durch Verabreichung von Haptoglobin.
Saishin Igaku (= Neueste Medizin) 30, Nr. 4 1975

PONFICK, E. Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Transfusion.
Virchows Arch. path. Anat. 62 (1875) 273

RABINER, S.F., J.R. HELBERT, H. LOPAS and L.H. FRIEDMANN: Evaluation of a stroma-free hemoglobin solution for use as a plasma expander.
J. Exp. Med. 126 (1967) 1127

RELIMAN, M. and M.S. LITWIN: Effects of stroma-free hemoglobin solution on clearance rate and renal function.
Surgery 71 (1972) 395

REUBI, F. Nierenkrankheiten (Huber Verlag, Bern und Stuttgart)

SARRE, H. und U. GESSLER: Zur Pathogenese der Schockniere.
Med. Klinik 58 (1963) 2125

SARRE, H. und MÖNCH: Funktionelle und morphologische Veränderungen der Niere durch chronischen Nierenreiz.
Z. Ges. Exp. Med. 117 (1951) 49

SCHUBERT, G.E., E. BÜRGER und A. BOHLE: Zur dynamischen Morphologie des Nephrons nach Injektion verschiedener osmotischer Diuretika.
Z. Kreil.-Forsch. 51 (1962) 1014

SCHUBERT, G.E. Die pathologische Anatomie des akuten Nierenversagens.
Ergebn. Path. 49 (1968) 1

THOENES, W. Mikromorphologie des Nephron nach temporärer Ischämie.
Zwangl. Anh. normalem und path. Anatomie.
Heft 15. Thieme: Stuttgart 1964

THORN, W., G. JACOBS, H. LAPP und P. v. WICHERT: Metabolische und histologische Veränderungen in Nieren nach 2 und 3 Stunden Ischämie und Wiederdurchblutungszeit bis zu 20 Tagen. Pflügers Arch. 276 (1962) 1

TRUETA et al. Studies of the renal circulation. Oxford (1967) 117

UNSELD, H. Der Einfluß einer stromafreien Hämoglobinlösung auf den Kreislauf, die Sauerstoffaufnahme und die Nierenfunktion beim Zwergschwein. Med . habil. Schrift, Tübingen 1973

WALTHER, W.D. Tierexperimentelle intravitale und postmortale Untersuchungen der normalen Niere, der postischämischen Nephrose und der Crushniere. Ergebn. Path. 49 (1968) 113

YORKE, W. und R.W. MAUSS: The mechanism of the production of suppression of urine blackwater fever. Ann. Trop. Med. Parasitol. 5 (1911) 287

YUILE, C.L., M.A. GOLD and E.G. HINDS: Hemoglobin precipitation in renal tubules. J. Exp. Med. 82 (1945) 361

ZIMMERMANN, H., A. GERSON, und G. EHLERS: Metrische Untersuchungen an Nieren in der Erholungsphase nach temporärer Ischämie. Frankfurter Z. Path. 73 (1964) 338

ZOLLINGER, H.U.: Anurie bei Chromoproteinurie. Thieme: Stuttgart 1952

L e b e n s l a u f

Am 12.10.47 wurde ich, Tibor Sedlaczek, als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Giszlen Sedlaczek und dessen Ehefrau Ottilie, geb. Scharmann, in Stuttgart/ Württemberg geboren.

Nachdem ich von 1954 - 1958 die Grundschule in Stuttgart-Untertürkheim besuchte, trat ich im April 1958 in das private Gymnasium Werkschule A. L. Merz ein. Im Oktober 1966 schloß ich dort meine Schulzeit mit dem Abitur ab.

Nach Ableistung des Grundwehrdienstes begann ich das Medizinstudium an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen im Wintersemester 1968/69. 1969 legte ich dort die naturwissenschaftliche und 1971 die ärztliche Vorprüfung ab. Am 2. August 1974 schloß ich mein Studium in Tübingen mit dem Staatsexamen ab.

Nach der Medizinalassistentenzeit erhielt ich am 1. Juni 1976 meine Approbation als Arzt.